

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-211839

(43)公開日 平成6年(1994)8月2日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 401/14	2 1 1	7602-4C		
	2 3 9	7602-4C		
	2 4 1	7602-4C		
A 6 1 K 31/445 31/495	A D Y	7431-4C		
		7431-4C		

審査請求 未請求 請求項の数9 O L (全 14 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平5-231385

(22)出願日 平成5年(1993)9月17日

(31)優先権主張番号 9 9 8 4 9 8

(32)優先日 1992年12月30日

(33)優先権主張国 米国 (U S)

(71)出願人 591245646

スターリング ウィンスロップ インコー  
ポレイティド

アメリカ合衆国, ニューヨーク 10016,  
ニューヨーク, パーク アベニュー 90

(72)発明者 ガイ ドミニク ディアナ

アメリカ合衆国, ペンシルバニア 19464,  
ポッツタウン, グレンマー ドライブ  
1566

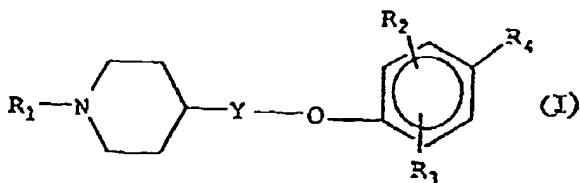
(74)代理人 弁理士 宇井 正一 (外4名)

(54)【発明の名称】 抗ウイルス剤としてのフェノキシ及びフェノキシアルキルピペリジン類

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 抗ウイルス剤として有用なフェノキシ及びフ  
エノキシアルキルピペリジン類を提供する。

\*【構成】 式(1)で示される化合物又はその薬学的に  
許容される酸付加塩及び、当該化合物を用いてピコナウ  
イルス感染症を治療する薬剤を製造する方法。



〔式中、Yは結合又は低級アルキレン；R<sup>1</sup>はそれぞれ  
環に置換基を有してもよいピリジル、ピリミジル、  
ピリダジニル又は5-イソオキサゾリル；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は  
水素、低級アルキル、ハロゲン；R<sup>4</sup>は-COOR<sup>9</sup>，

2-オキサゾリル，(2-置換)テトラゾール-5-イ  
ル又は(5-置換)1, 2, 4-オキサジアゾール-2  
-イル；R<sup>9</sup>は低級アルキル；である〕

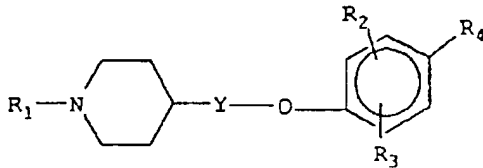
1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下式

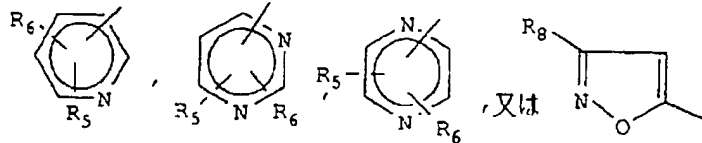
【化1】



\* (上式中、

R1 は、

【化2】



から選択されるものであり、

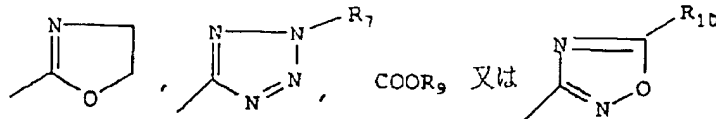
Yは、結合又は低級アルキレンであり、

R2 及び R3 は、それぞれ独立して、水素、低級アルキル

※ル又はハロゲンであり、

R4 は、

【化3】



であり、

R5 は、水素、低級アルキル又はハロゲンであり、

R6 は、水素、低級アルキル又はハロゲンであり、

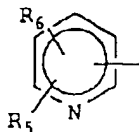
R7 は、水素又は低級アルキルであり、

R8 は、水素、低級アルキル又はトリフルオロメチルであり、

R9 は、低級アルキルであり、そして R10 は、低級アルキル、トリフルオロメチル又はジフルオロメチルである) で表される化合物又はその薬学的に許容される酸付加塩。

【請求項2】 R1 が

【化4】



である請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 Yが結合、メチレン又はエチレンである請求項2に記載の化合物。

【請求項4】 R4 が2-R7-5-テトラゾリルであり、そして R2、R3、R5 及び R6 が水素又は低級アルキルである請求項3に記載の化合物。

【請求項5】 R2、R3、R5、R6 及び R7 が水素又はメチルである請求項4に記載の化合物。

【請求項6】 R1 が5-メチル-2-ピリジルであり、R2 及び R3 が水素であり、R4 が2-メチル-5-テトラゾリルであり、そして Y が結合であるか、もしくは R1 が2-メチル-4-ピリジルであり、R2 が5-メチルであり、R3 が3-メチルであり、R4 が2-メチル-5-テトラゾリルであり、そして Y がエチレン

30

であるか、又は R1 が5-メチル-2-ピリジルであり、R2 及び R3 が水素であり、R4 が2-メチル-5-テトラゾリルであり、そして Y がエチレンである請求項5に記載の化合物。

【請求項7】 R4 が COOR9 である請求項3に記載の化合物。

【請求項8】 R1 が5-メチル-2-ピリジルであり、R2 及び R3 が水素であり、R9 がエチルであり、そして Y がエチレンである請求項7に記載の化合物。

【請求項9】 前記請求項のいずれかに記載の化合物を用いたピコルナウイルス感染を治療する薬剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

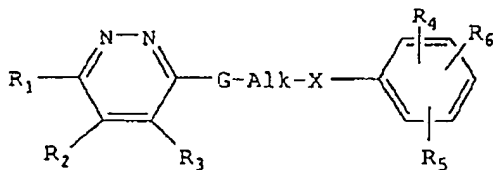
【産業上の利用分野】 本発明は、新規な置換フェノキシピペリジニル及びフェノキシアルキルピペリジニル化合物、それらの医薬組成物及びウイルス感染の治療又は予防方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 1986年11月17日公開のヨーロッパ特許出願第320032号明細書は、下式

【0003】

【化5】



【0004】 【上式中、R1 は、水素、C1-6 アルキル、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、トリフルオロメチル

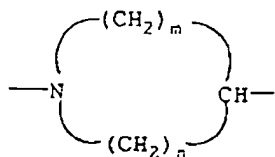
50

3

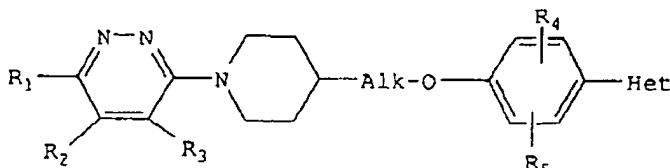
ル、アミノ、モノ若しくはジ(C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノ、シアノ、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、アリールオキシ、アリールC<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ、アリールチオ、C<sub>1-6</sub> アルキルスルフィニル、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル又はアリールであり、R<sub>2</sub> 及びR<sub>3</sub> は、各々独立して、水素又はC<sub>1-6</sub> アルキルであるか、R<sub>2</sub> とR<sub>3</sub> が結合して式—CH=CH—CH=CH—で表される2価基を形成することができ、Alkは、炭素長さ0

【0005】

【化6】



\*

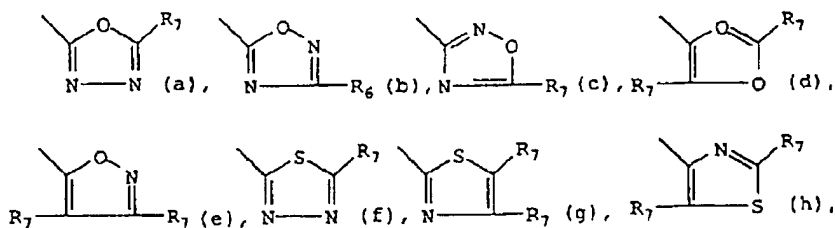


【0009】〔上式中、R<sub>1</sub> は、水素、C<sub>1-4</sub> アルキル、ハロ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> アルキルチオ、C<sub>1-4</sub> アルキルスルフィニル、C<sub>1-4</sub> アルキルスルホニル、C<sub>1-4</sub> アルキルオキシカルボニル、C<sub>1-4</sub> アルキルカルボニル又はアリールであり、R<sub>2</sub> 及びR<sub>3</sub> は、水素又はC<sub>1-4</sub> ア※

※ルキルであり、Alkは、C<sub>1-4</sub> アルカンジールであり、R<sub>4</sub> 及びR<sub>5</sub> は、水素、C<sub>1-4</sub> アルキル又はハロであり、そしてHetは、

【0010】

【化8】



【0011】〔上式中、R<sub>6</sub> は、水素、C<sub>1-6</sub> アルキル；ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキル；C<sub>3-6</sub> シクロアルキル；アリール；アリールC<sub>1-4</sub> アルキル；C<sub>1-4</sub> アルキルオキシC<sub>1-4</sub> アルキル；C<sub>3-6</sub> シクロアルキルC<sub>1-4</sub> アルキル；トリフルオロメチル又はアミノであり、各R<sub>7</sub> は、独立して、水素；C<sub>1-6</sub> アルキル；C<sub>3-6</sub> シクロアルキル；アリール；アリール—C<sub>1-4</sub> アルキル；C<sub>1-4</sub> アルキルオキシC<sub>1-4</sub> アルキル；C<sub>3-6</sub> シクロアルキルC<sub>1-4</sub> アルキル又はトリフルオロメチルであり、そして各アリールは、独立して、フェニル又は、ハロ、C<sub>1-4</sub> アルキル、トリフルオロメチル、C<sub>1-4</sub> アルキルオキシ又はヒドロキシから各々独立して選択される1～2個の置換基で置換されたフェニルである〕である〕で表されるピリダジニアミン類を開示している。これらの

化合物は、抗ウイルス活性を有すると記載されている。

【0012】

【発明が解決しようとする課題】ピコルナウイルス感染は、多数の人々の健康を害するので、このような感染を予防及び治療することは、医学上有用である。

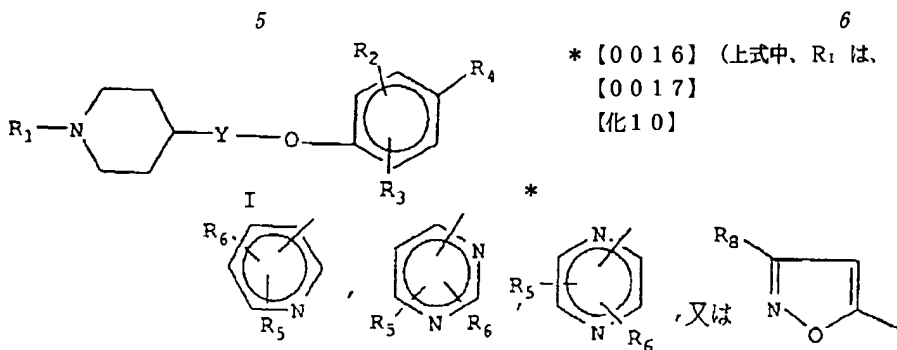
【0013】

【課題を解決するための手段】置換フェノキシ及びフェノキシアルキルピペリジニル誘導体が、抗ウイルス剤として有効であることが見出された。

【0014】したがって、本発明は、下式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容される酸付加塩に関する。

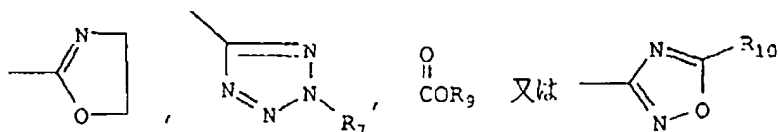
【0015】

【化9】



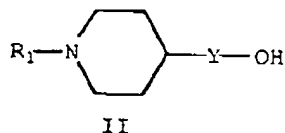
【0018】から選択されるものであり、R<sub>2</sub> 及びR<sub>3</sub> は、それぞれ独立して、水素、低級アルキル又はハロゲンであり、R<sub>4</sub> は、

※ 【0019】  
【化11】



【0020】であり、R<sub>5</sub> は、水素、ハロゲン又は低級アルキルであり、R<sub>6</sub> は、水素、ハロゲン又は低級アルキルであり、R<sub>7</sub> は、水素又は低級アルキルであり、R<sub>8</sub> は、水素、低級アルキル又はトリフルオロメチルであり、R<sub>9</sub> は、低級アルキルであり、R<sub>10</sub> は、低級アルキル、ジフルオロメチル又はトリフルオロメチルであり、そしてYは、結合又は低級アルキレンである。

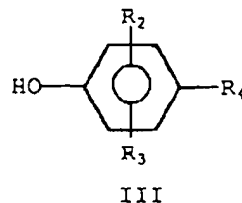
れる化合物は、下式 I I  
【0025】  
【化12】



【0026】(式中、Yは結合又は低級アルキレンである)で表される1-R<sub>1</sub> -4-ヒドロキシ又は1-R<sub>1</sub> -4-ヒドロキシアルキルピペリジン (I I) と、下式 I I I

【0027】

30 【化13】



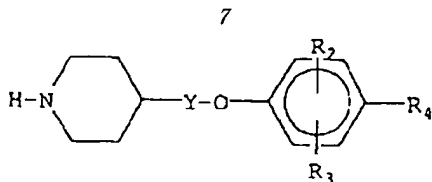
【0028】で表されるフェノール I I I とを、トリフェニルフォスフィンとジエチルアゾジカルボキシレートの下で、塩化メチレン等の不活性溶媒中で、約0°C~反応混合物の還流温度の範囲の温度で反応させることにより製造される。

【0029】好ましい製造方法では、式 I (式中、R<sub>1</sub> は置換又は無置換ピリジニル、ピリミジニル若しくはピラジニルである)で表される化合物は、下式 I V

【0030】

【化14】

【0024】式 I で表される好ましい化合物は、Yが結合、メチレン又はエチレンであり、そしてR<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 及びR<sub>9</sub> が低級アルキルである化合物である。式 I で表さ



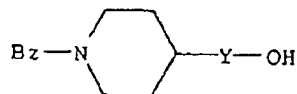
IV

【0031】で表されるフェノキシ又はフェノキシアルキルピペリジンIVと、適当なハロピリジン、ハロピリミジン又はハロピラジン ( $R_1$ —X (式中、X=ハロゲン) ) とを、必要に応じて、塩基、好ましくは、有機塩基、例えば、DIPEA、の存在下で反応させることにより製造される。この反応は、約25°C~溶媒の沸点までの温度でNMP等の不活性溶媒中で行われる。所望ならば、反応は、塩基及び溶媒の両方の作用をする媒体、例えばDIPEA中に行ってもよい。

【0032】式IVで表される中間体は、フェノールIIIと、下式V

【0033】

【化15】



V

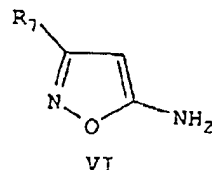
【0034】で表される1-ベンジル-4-ヒドロキシ又は1-ベンジル-4-ヒドロキシアルキルピペリジンVとを、上記したトリフェニルホスフィン及びジエチルアゾジカルボキシレート存在下で反応させることにより製造される。次に、炭素に担持されたパラジウムを触媒量使用して、水素との反応等の通常的手段により、ベンジル基を除去する。

【0035】 $R_1$  が置換又は無置換ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルである式Iで表される中間体は、適当な4-ヒドロキシ又は4-ヒドロキシアルキルピペリジンを、中間体IVから式Iで表される化合物の製造に関して上記した適当なハロピリジン、ハロピリミジン又はハロピラジン ( $R_1$ —X (X=ハロゲン) ) と反応させることにより製造される。ハロピリジン類、ハロピリミジン類及びハロピラジン類 ( $R_1$ —X) は当該技術分野において公知であり、一般に市販されている。

【0036】 $R_1$  がイソオキサゾール又は置換イソオキサゾールである式IIで表される中間体は、下式VI

【0037】

【化16】



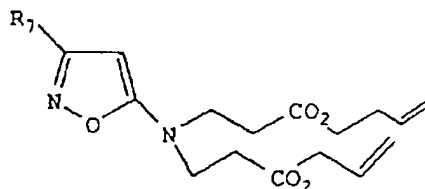
VI

8

【0038】で表される5-アミノ-3- $R_7$  イソオキサゾールVIIとアクリル酸アリルとを、非相互作用性溶媒、例えば、NMP、及び塩基、例えば、 $K_2CO_3$  中で、周囲温度と溶媒の沸騰温度との間で反応させて、式VII

【0039】

【化17】



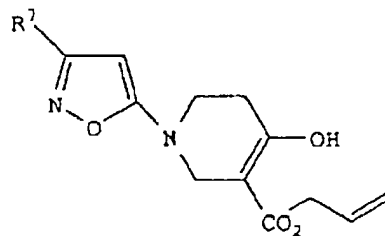
VII

【0040】で表される化合物を得ることにより製造される。

【0041】式VIIで表される化合物を、例えば、水素化リチウムアルミニウム等の水素化金属で、ベンゼン等の不活性溶媒中において-50°C~溶媒の沸点の温度で還元することにより、下式III

【0042】

【化18】

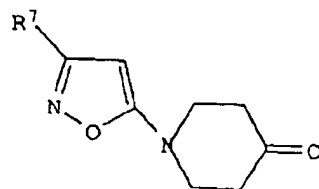


VIII

【0043】で表される化合物を得、それを、テトラキーストリフェニルホスフィンパラジウムと反応させて、下式IX

【0044】

【化19】



IX

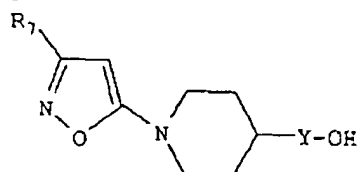
【0045】で表される化合物を得る。ケトンIXを、通常の方法、例えば、複合水素化金属を用いて還元して、式II (式中、 $R_1$  は3- $R_7$  -イソオキサゾール-5-イルであり、そしてYは結合である) で表される化合物とするか、ケトンIXを適当なウィッティヒ試薬、例えば、低級アルキリデンホスホラン又はホスホン低級アルカノエートと反応させ、得られた生成物を接触

9

還元及び／又は水素化金属、例えば、 $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$  (ビトライド (Vitrident) (商標)) として市販されている) で還元して、式 I I ( $R_1 = 3-R_7$ -イソオキサゾール-5-イル、 $Y = \text{低級アルキレン}$ ) で表される化合物を得る。

【0046】

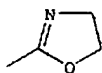
【化20】



【0047】5-アミノ-3- $R_7$ -イソオキサゾール類 (式中、 $R_7$  は水素又は低級アルキルである) は公知であるか、又は公知の方法により製造される [スチーブンス (Stevens) 等、テト・レタ (Tet. Let.、25 (41)、第4587頁~第4590頁 (1984) ; ヒンバート (Himbert) 等、リービヒ・アン・ケム (Liebig's Ann. Chem.)、403 (1990) 参照]。式 I I I で表される中間体フェノール (式中、 $R_4$  は  $\text{COOR}_9$  である) は、一般的に公知の化合物である。式 I I I (式中、 $R_4$  は下式

【0048】

【化21】

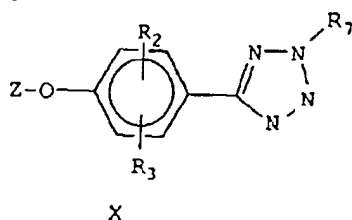


【0049】で表されるオキサゾリン-2-イルである) で表される中間体フェノール類は、ダイアナ (Dai-ana) による米国特許第4,939,267号明細書 (ここに開示されている内容は引用することにより本明細書の内容となる) に詳細に開示されている。

【0050】式 I I I (式中、 $R_4$  はテトラゾリルである) で表される中間体フェノール類は、4-Z-O- $R_2$ - $R_3$ -ベンゾニトリル (式中、Z はメチル、ベンジル等の芳香族エーテルから容易に開裂される保護基である) とアジ化ナトリウム等とを、非相互作用性溶媒中で、周囲温度と溶媒の沸点との間の温度で反応させて、下式 X

【0051】

【化22】



【0052】 (式中、 $R_7$  は水素である) で表される化合物を得ることにより製造される。

10

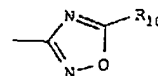
【0053】もし所望であれば、非相互作用性溶媒中で、5-(4-Z-O- $R_2$ - $R_3$ -フェニル) テトラゾール X を塩基及び低級ハロゲン化アルキル  $R_7$ -X と、 $0^\circ\text{C}$  と溶媒の沸点との間の温度で反応させてアルキル化することにより、式 X (式中、 $R_7 = \text{低級アルキル}$ ) で表される化合物が得られる。

【0054】保護基 Z は、酸開裂、例えば、 $\text{HBr}$  又は  $\text{BBr}_3$  との反応により除去されて、2- $R_7$ -5-(4-ヒドロキシ- $R_2$ - $R_3$ -フェニル)-2H-テトラゾール (式 X において、 $Z = \text{H}$ 、 $R_7 = \text{低級アルキル}$ ) が得られる。

【0055】式 I I I (式中、 $R_4$  が下式

【0056】

【化23】



【0057】で表されるオキサジアゾリルである) で表される中間体フェノール類は、適当な 4-Z-O- $R_2$ - $R_4$ -ベンゾニトリルから、非相互作用性溶媒、好ましくは、アルコール、例えば、メタノール、エタノール、n-ブタノール等中で、炭酸カリウム等の塩基、好ましい方法ではトリフルオロ酢酸ナトリウム又は酢酸ナトリウム等のカルボン酸のアルカリ金属塩の存在下で、周囲温度と溶媒の沸点との間の温度で、ヒドロキシルアミン塩酸塩との反応により製造される。このようにして得られた生成物を、次に、式  $(R_{10}\text{CO})_2\text{O}$  で表される酸無水物、例えば、無水トリフルオロ酢酸又は無水酢酸と、ピリジン等の塩基溶媒中で周囲温度と反応混合物との間の温度で反応させる。

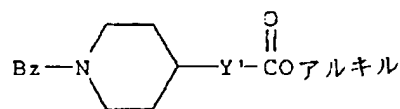
【0058】保護基 Z を、次に、上記した酸開裂により除去する。

【0059】式 V ( $Y$  は結合である) で表される中間体は市販されており、そして当該技術分野で公知な通常的手段によりベンジル化できる。

【0060】式 V (式中、 $Y$  はアルキレンである) で表される中間体は公知であり、又は式 X I

【0061】

【化24】



X I

【0062】 (式中、 $Y'$  は  $Y$  よりも炭素数が一つだけ少ない低級アルキレンである) で表される適当なエステルを還元することにより製造してもよい。

【0063】複合水素化金属等の当該技術分野で公知な方法によるエステルの還元により、生成物として第一級アルコールが得られる。所望であれば、アルキルリチウ

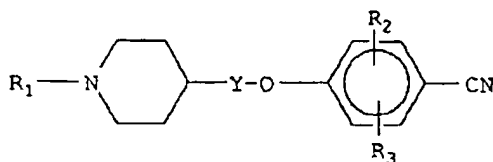
11

ム又はグリニャール試薬等のアルキル化剤をエステルと反応せしめて、分岐鎖ヒドロキアルキレンを得てもよい。

【0064】勿論、上記反応を行う順序を変更できることは理解されるところであろう。例えば、式XII

【0065】

【化25】



XII

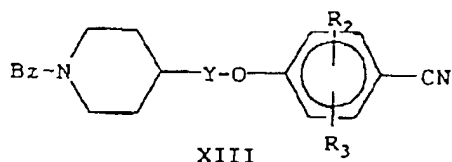
【0066】で表されるニトリルXIIは、式Iで表されるピペリジンと4-ヒドロキシ-R<sub>2</sub>-R<sub>3</sub>-ベンゾニトリル(式Iにおいて、R<sub>4</sub>=CN)とを、ピペリジンIとフェノールIIIとの反応による式Iで表される化合物の製造に関して上記した条件下で反応させることにより得られる。

【0067】次に、ニトリルXIIを、フェノール類III(式中、R<sub>4</sub>はテトラゾリル又はオキサジアゾリルである)の製造において上記したそれぞれアジ化ナトリウムかヒドロキシルアミンとの反応により式I(式中、R<sub>4</sub>はテトラゾリル又はオキサジアゾリルである)で表される化合物に転化せしめる。

【0068】また、中間体XIIは、中間体IVの製造に関して上記した4-ヒドロキシ-R<sub>2</sub>-R<sub>3</sub>-ベンゾニトリルと式Vで表されるピペリジンとをカップリングさせて、式XIII

【0069】

【化26】



XIII

【0070】を得、ベンジル基を除去した後、式Iで表される化合物の製造に関して上記した適当なハロピリジン、ハロピリミジン又はハロピラジン(式中、R<sub>1</sub>=X)と反応させて式XIIIにより表される化合物を得ることにより製造できる。

【0071】したがって、式Iで表される化合物を合成するには、複素環置換基R<sub>4</sub>の合成のタイミングや中間体のアセンブリの順序は重要ではないことが理解されるであろう。

【0072】本発明の化合物は、酸付加塩を形成するのに充分塩基性であり、遊離塩基の形態及び酸付加塩の形態の両方で有用であり、そして両方の形態が本発明の範囲内である。酸付加塩は、場合によっては、使用するの

12

により都合のよい形態でよく、実際には、塩の形態で使用する場合、本質的に塩基の形態で使用する量と同じである。酸付加塩を製造するのに使用できる酸としては、好ましくは、遊離塩基と結合せしめたときに医薬的に許容される塩、即ち、アニオンが動物生体に対して比較的無害であり、遊離塩基に固有な有利な特性がアニオンに起因する副作用により損なわれない塩を生じるものが挙げられる。

【0073】適当な酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、酸性硫酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ドデシル硫酸塩、シクロヘキサンスルファミン酸塩などが挙げられるが、これらには限定されない。しかしながら、本発明の範囲内の他の適当な医薬的に許容される塩は、他の無機酸や有機酸由来のものである。塩基性化合物の酸付加塩は、好ましくは、適当な酸を含有するアルコール水溶液に遊離塩基を溶解しそして溶液を蒸発させて塩を単離させるか、又は遊離塩基と酸とを有機溶媒中で反応させることにより製造される。後者の場合には、塩は直接に分離するか、第二有機溶媒で析出するか、又は溶液を濃縮することにより得ることができる。塩基性化合物の医薬的に許容される塩が好ましいが、全ての酸付加塩は本発明の範囲内である。全ての酸付加塩は、たとえも特定の塩自体が中間体生成物としてのみ望ましいとしても、例えば、塩が精製か同定の目的のみで形成されるときか、塩がイオン交換法により医薬的に許容される塩を製造する際の中間体として使用されるとき、遊離塩基形態の源として有用である。

【0074】本発明の化合物の構造は、合成方法、元素分析及び赤外分光光度法並びに、ある場合には、紫外、核磁気共鳴又は質量分光光度法により確定した。反応の過程は、薄層クロマトグラフィー(TLC)又は気液クロマトグラフィー(GLC)により監視した。

【0075】

【実施例】以下実施例により本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0076】製造例1

2-メチル-5-(4-ヒドロキシフェニル)-2H-テトラゾール(式III: R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H, R<sub>4</sub>=2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)の製造

【0077】a) NMP 1.2リットルに4-シアノフェノール32.5gと、塩化ベンジル34.6mlと、炭酸カリウム75.8gとを含有してなる混合物を、攪拌しながら、95°Cで1.5時間加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、そして冷水5リットルに注いだ。得られた白色固体を集め、水とヘキサンで洗浄し、そして真空中70°Cで乾燥して、4-ベンジロキシベンゾニトリル57.0gを得た。

【0078】b) DMF 1.5リットルにニトリル28

13

5 gと、トリエチルアミン塩酸塩262.5 gと、アジ化ナトリウム124 gとを含有してなる混合物を、窒素下、還流しながら18時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、冷水4リットルに注ぎ、そして3N HClで酸性化した。得られた白色固体を、集め、水洗し、真空中60°Cで48時間乾燥して、5-(4-ベンジルオキシフェニル)-テトラゾール337 gを得た。

【0079】c) NMP1リットルに上記テトラゾール337 gと、DIPEA362 mlとを含有せしめてなる攪拌液を18°Cに冷却したものに、窒素下、NMP 170 mlにヨウ化メチル200 gを溶解したものを1.5時間かけて滴下した。室温でさらに1時間攪拌後、反応混合物を、水340 mlで希釈し、18°Cに冷却した。得られた固体を集め、水洗し、エタノールで再結晶し、真空中50°Cで乾燥して、2-メチル-5-(4-ベンジルオキシフェニル)-2H-テトラゾール232.3 gを得た。(式X: R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=水素、R<sub>1</sub>=メチル、Z=ベンジル)。

【0080】d) 上記メチルテトラゾール214.2 gと、濃塩酸140 mlと、氷酢酸1.08リットルとを含有してなる混合物を、還流下、19時間加熱した。減圧下60°Cで蒸発させることにより酢酸のほとんどを除去し、そして得られたスラリーを冷水1.5リットルで希釈した。得られた固体を、集め、水洗し、乾燥した。エタノールで再結晶して、60°Cで20時間乾燥後、2-メチル-5-(4-ヒドロキシフェニル)-2H-テトラゾール104.3 gを得た。(式III: R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H、R<sub>4</sub>=2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)。

#### 【0081】製造例2

2-メチル-5-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-2H-テトラゾール(式III: R<sub>2</sub>=3-CH<sub>3</sub>、R<sub>3</sub>=5-CH<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>=2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)の製造

【0082】2,6-ジメチル-4-シアノフェノールを出発物質として、製造例1で上記した操作により、2-メチル-5-(3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル)-2H-テトラゾールを製造した。

#### 【0083】製造例3

3-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1,2,4-オキサジアゾール

【0084】3,5-ジフルオロ-4-メトキシベンゾニトリル0.1モルと、ヒドロキシルアミン塩酸塩0.3 mlと、炭酸カリウム0.3 mlとを、エタノール400 mlに添加して、一晚還流した。生成物を濾過し、メタノールで再結晶して、3,5-ジフルオロ-4-メトキシベンズアミドオキシム3.04 gを得た。この生成物をピリジン5 mlに溶解し、無水トリフルオロ酢酸5.6 mlを室温で滴下した。冷却後、生成物を固化

14

し、水洗して、生成物4.1 gを得た(式III: R<sub>2</sub>=3-フルオロ、R<sub>3</sub>=5-フルオロ、R<sub>4</sub>=5-トリフルオロメチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)。

#### 【0085】製造例4

3-(4-ヒドロキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1,2,4-オキサジアゾール

4-メトキシベンゾニトリル13.32 g(0.1モル)と、ヒドロキシルアミン塩酸塩20.85 g(0.3モル)と、炭酸カリウム41.40 g(0.3モル)とを、無水エタノール400 mlに添加し、21時間還流した。生成物を濾過し、メタノールで再結晶して、4-メトキシベンズアミドオキシム3.12 g(0.02モル)を得た。

【0086】この生成物をピリジン5 mlに溶解し、無水トリフルオロ酢酸5.7 ml(0.04モル)を室温で滴下した。冷却後、固化した混合物を水洗して、生成物III(式中、R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=水素、R<sub>4</sub>=5-トリフルオロメチル-オキサジアゾール-3-イル)4.3 gを得た。

#### 【0087】製造例5

4-ビペリジンエタノールの製造

a) 4-ビペリジル酢酸エチルを、氷浴上で冷却しながら、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>50 mlに溶解後、トリエチルアミン3.1 ml(22ミリモル)と次に塩化ベンジルを添加した。混合物を2時間還流した。冷却後、有機層を水、塩水で抽出後、硫酸マグネシウムで乾燥した。再結晶後、N-ベンジル-4-ビペリジル酢酸エチル2.05 gを得た(式XI: Y'=CH<sub>2</sub>、アルキル=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)。

【0088】b) この中間体2 g(7.5ミリモル)をTHFに溶解し、LiAlH<sub>4</sub>0.4 g(10ミリモル)を含有する塩化メチレン5 mlを添加した。混合物を2時間攪拌後、水を滴下してクエンチした。有機層を、炭酸カリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、黄色油状物を得、これを静置結晶化して、N-ベンジル-4-ビペリジンエタノールを得た(式V: Y=エチレン)。

【0089】c) この中間体4ミリモルと、5M 酢酸アンモニウム15ミリモル(3 ml)と、炭素に担持されたパラジウムの触媒量とを、メタノール25 mlに懸濁し、2時間還流した。その後、生成物を塩基性化し、塩化メチレンで抽出し、有機層を塩水で2回洗浄後、水で洗浄し、真空中で濃縮し、静置結晶化して、4-ビペリジンエタノールを得た。

#### 【0090】製造例6

4-ビペリジンメタノールの製造

a) 市販の4-イソニペコチン酸エチルを、氷浴上で冷却しながら、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>50 mlに溶解後、トリエチルアミン3.1 ml(22ミリモル)を添加した。添加

15

後、塩化ベンジルを添加し、混合物を2時間還流した。冷却後、有機層を水、塩水で抽出し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥した。再結晶後、N-ベンジル-4-イソニベコチン酸エチル2.05gを得た(式XI:Y'=結合、アルキル=エチル)。この中間体3g(12ミリモル)と、LiAlH<sub>4</sub> 0.47g(12ミリモル)とを反応させ、4-ピペリジンエタノールを製造するのと同様の操作を反復した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して、黄色油状物を得、これを静置結晶化して、N-ベンジル-4-ピペリジンメタノールを得た(式V:Y=メチレン)。

【0091】b) この中間体4ミリモルと、5Mギ酸アンモニウム15ミリモル(3ml)と、炭素に担持させたパラジウムの触媒量とを、メタノール25mlに溶解し、そして2時間還流した。その後、生成物を塩基性化し、塩化メチレンで抽出し、有機層を塩水で2回洗浄後、水で洗浄し、真空中で濃縮し、静置結晶化して、4-ピペリジンメタノールを得た。

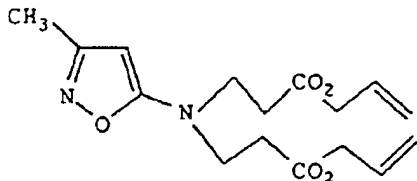
#### 【0092】製造例7

3-メチル-5-(4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペリジル)イソオキサゾールの製造

a) 5-アミノ-3-メチルイソオキサゾール9.81g(100ミリモル)と、NMP200mlと炭酸カリウム69gと、ヨウ化カリウム4.2gと、アクリル酸アリル64ml(500ミリモル)とを含有する混合物を、16時間還流した。冷却後、生成物を、エーテルと水とに分配した。水層を、エーテル250mlで2回洗浄し、有機層をプールの。有機層を、1N HClで3回洗浄後、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮して、下式で表されるビスエステル16.9gを得た。

【0093】

【化27】

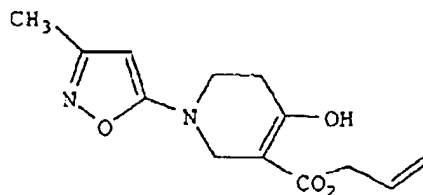


【0094】b) この中間体16.1gを乾燥ベンゼンに溶解し、水素化ナトリウムに滴下後、30分間還流し、冷却した。飽和塩化アンモニウム100mlを滴下して添加後、水14.2mlを添加した。この混合物を、エーテルで3回抽出し、有機物を一緒にし、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で濃縮して、環化生成物8.59gを得た。

【0095】

【化28】

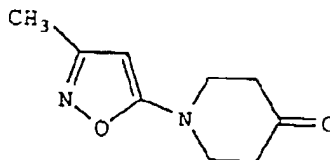
16



【0096】c) 上記した中間体7.93g(3.0ミリモル)をTHFに溶解し、モルホリン2.62ml(30ミリモル)とテトラキス(トリフェニルホスフィニル)パラジウム8.5mg(76ミリモル)とを添加し、5分間攪拌した。エーテル80mlを添加し、乾燥して、下式で表されるピペリジンを収率68%(3.71g)で得た。

【0097】

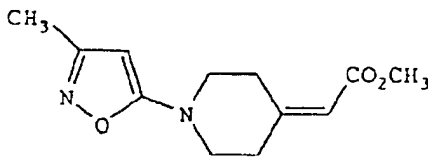
【化29】



【0098】d) この中間体3.75g(20.8ミリモル)をTHF20mlに溶解し、トリメチルホスホニアセテート4.86ml(30ミリモル)をTHF90mlに溶解したものを20分間かけて滴下した。これに、反応混合物を-78°Cに保ちながら、シクロヘキサン中1.8M LDA/THFを添加した。生成物を室温とし、エーテル50mlと水200mlに分配した。有機層を塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮して、エステル4.62gを得た。

【0099】

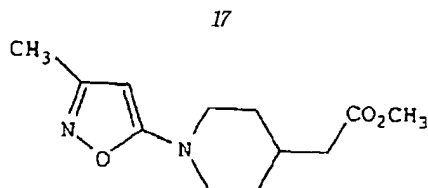
【化30】



【0100】e) THF75ml中臭化銅(I)7.2g(40ミリモル)を0°Cに冷却し、トルエン中70%NaAlH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>11.2mlを滴下した。n-ブタノール8.0mlとTHF中上記中間体0.18gの溶液を、30分間攪拌した。水25mlで反応を停止し、生成物を飽和塩化アンモニウム100mlに注いだ。水性層を、エーテルで3回洗浄した。有機層をプールの、水及び塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮して、下式で表される生成物を得た。

【0101】

【化31】



【0102】f) 上記中間体0.33gの溶液をTHF 4mlに溶解し、0°Cに冷却した。ヘキサン中1M水素化ジイソブチルアルミニウム3.2mlを、15分間に亘って滴下した。反応を、ロッシェル塩と水5mlで停止させた。有機層を、水で3回洗浄後塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮して、定量的収量の3-メチル-5-(4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピベリジニル)イソキサゾール(式I I: R<sub>1</sub> = 3-メチル-5-イソキサゾリル、Y = エチレン)を得た。

#### 【0103】製造例8

5-メチル-2-ブロモピリジン20ミリモルと4-ピベリジンエタノール15ミリモルとを、NMPとジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)の1:1混合物100mlに溶解し、1.5時間還流後、冷却し、一晩静置した。

10

\*【0104】生成物を2N水酸化ナトリウムで抽出後、水で3回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮して、1-(5-メチル-2-ピリジル)-4-ピベリジンエタノールを得た(式I I: R<sub>1</sub> = 5-メチル-2-ピリジル、Y = エチレン)。

#### 【0105】製造例9

5-メチル-2-ブロモピリジンの代わりに適当なハロピリジン、ハロピリミジン又はハロピラジンをを用い、4-ピベリジンエタノールの代わりに適当なピベリジノール又はピベリジンアルコールを用いて、製造例8で上記したのと同様の方法に準じて、表1に示した式I Iで表される中間体を製造した。表において、pyrはピリジニル、pymはピリミジニル、そしてpyzはピラジニルである。NMP/DIPEAは、ジイソプロピルエチルアミンとN-メチルピロリジンとの1:1混合物を意味する。n-ブタノールが溶媒として挙げられているときには、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を反応混合物に添加する。式I Iで表される中間体は、式Iで表される化合物の製造にさらに精製することなく使用した。

20

#### 【0106】

\*【表1】

表 1

式I Iで表される中間体の製造

$R_1-X + \text{H-N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\   \quad   \\ \text{Y-OH} \end{array}$				$R_1-N \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\   \quad   \\ \text{Y-OH} \end{array}$			
$Y = (\text{CH}_2)_n$		$\text{ピベリジン} / R_1-X$		$\text{I I}$			
n	(ミリモル)	R <sub>1</sub>	x	還流時間	反応溶媒	収率(%)	
0	3/9	2-CH <sub>3</sub> -4-pyr	Cl	3.5 時間	n-ブタノール	54	
2	31/38	4-pyr	Cl	24時間	n-ブタノール	61	
2	23/28	2-CH <sub>3</sub> -4-pyr	Cl	24時間	DIPEA	63	
0	17/26	5-CH <sub>3</sub> -2-pyr	Br	4.5 時間	NMP/DIPEA	41	
1	41/29	5-CH <sub>3</sub> -2-pyr	Br	2 時間	NMP/DIPEA	68	
2	41/45	4-CH <sub>3</sub> -2-pym	Cl	6 時間	NMP/DIPEA	46	
2	15/15	2-pyz	Cl	24時間	NMP/DIPEA	57	

#### 【0107】実施例1

(式I: R<sub>1</sub> = 5-メチル-2-ピリジル、R<sub>2</sub> = 3-メチル、R<sub>3</sub> = 5-メチル、R<sub>4</sub> = 2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル、Y = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) 2-メチル-5-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメチルフェニル)-2H-テトラゾール9.8ミリモルと、1-(5-メチル-2-ピリジル)-4-ピベリジンエタノール8.9ミリモルと、トリフェニルホスフィン(TPP)

50

2.57gとを、塩化メチレン150mlに溶解し、氷浴上で冷却した。この混合物に、塩化メチレン2.5ml中ジエチルアジドカルボキシレート(DEAD)1.79gの溶液を、30分間かけて滴下した。添加後、混合物を1時間還流し、その後、冷却した。水50mlを添加して反応を停止し、水性層を塩化メチレンで2回洗浄し、有機物をプールし、10%水酸化ナトリウムと、塩水と、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮して、1-(5-メチル-2-ピリジル)-4-ピベリジンエタノールを得た。

19

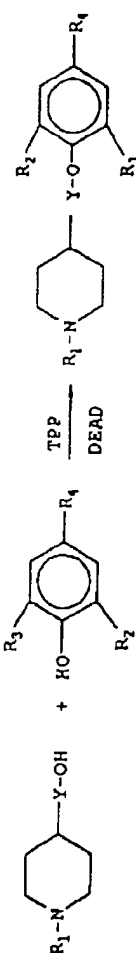
中で濃縮した。粗生成物をエタノールで再結晶して、66%の収率で、式I ( $R_1 = 5\text{-メチル-2-ピリジル}$ ,  $R_4 = 2\text{-メチル-2H-テトラゾール-5-イル}$ ,  $R_2 = 3\text{-メチル}$ ,  $R_3 = 5\text{-メチル}$ ,  $Y = \text{CH}_2\text{CH}_2$ ) で表され、融点が $174 \sim 176^\circ\text{C}$ である化合物を得た。

## 【0108】実施例2~12

2-メチル-5-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-2H-テトラゾールと1-(5-メチル-2-ピリジル)-4-ピペリジンエタノールの代わり  
に、式IIIで表される適当なフェノールと式Iで表\*

表 2

式Iで表される化合物の製造



実施例 No.	R <sub>1</sub>	Y= (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R <sub>2</sub> /R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	III/I (ミリモル)	DEAD/TPP (g)	時間	再結晶 溶媒	融点 (°C)	収率 (%)
2	5-CH <sub>3</sub> -2-Pyr	0	H/H	2-CH <sub>3</sub> -5-Tet	8.6/7.8	1.5/2.26	2 時間	エタノール	122~123	64.9
3	5-CH <sub>3</sub> -2-Pyr	1	H/H	2-CH <sub>3</sub> -5-Tet	6.9/7.5	1.31/1.31	1 時間	エタノール	171~172	46
4	5-CH <sub>3</sub> -2-Pyr	1	3-CH <sub>3</sub> /5-CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> -5-Tet	7.0/6.4	1.22/1.22	18 時間	エタノール	160~161	78
5	4-Pyr	2	H/H	2-CH <sub>3</sub> -5-Tet	8.9/9.7	3.0/3.05	72 時間	酢酸エチル	125~127	30
6	2-CH <sub>3</sub> -4-Pyr	0	3-CH <sub>3</sub> /5-CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> -5-Tet	12/11	3.9/3.5	18 時間	酢酸イソプロピル	143~145	26
7	2-CH <sub>3</sub> -4-Pyr	2	3-CH <sub>3</sub> /5-CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> -5-Tet	8.8/8.8	1.8/2.8	2 時間	酢酸イソプロピル	190~191	69
8	4-Pyr	2	H/H	1,3-オキサザリン-2-エン-2-イル	10.6/9.7	2.0/3.0	6 時間	酢酸イソプロピル	108~109	7
9	5-CH <sub>3</sub> -2-Pyr	2	H/H	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	10.9/9.9	2.0/2.86	1/2時間	(なし)	99~101	76.4
10	2-CH <sub>3</sub> -Isox	2	H/H	2-CH <sub>3</sub> -5-Tet	2.51/1.4	0.5/0.69	24 時間	(なし)	129~130	84
11	2-Pyz	2	H/H	2-CH <sub>3</sub> -5-Tet	2.48/2.48	0.43/0.659	10 分間	(なし)	129	32
12	5-CH <sub>3</sub> -2-Pyz	2	H/H	2-CH <sub>3</sub> -5-Tet	0.687/0.689	0.121/0.183	24 時間	酢酸エチル	125~126	50

## 【0111】実施例13

式I ( $R_1 = 5\text{-メチル-2-ピリジニル}$ ,  $R_2 = R_3 =$  50

\*される適当なピペリジンを用いたことを除いて、実施例1に記載したのと同様の方法により、表2に示した式Iで表される化合物を製造した。

【0109】表で使用した略語は、Tetは2H-テトラゾリル、Pyrはピリジル、Pyzはピラジニル、Isoxはイソキサゾリルであり、DEADはジエチルアジドカルボキシレートであり、TPPはトリフェニルホスフィンである。

## 【0110】

【表2】

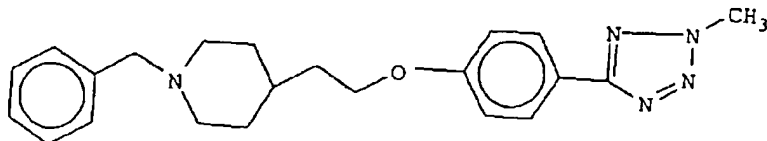
=水素、 $R_4 = 2\text{-メチル-2H-テトラゾール-5-イル}$ ,  $Y = \text{エチレン}$ ) で表される化合物の製造

21

a) 4-ピリジル酢酸エチル 16.5 g (0.1 モル) と、12N塩酸 8.4 ml (0.1 モル) と、酸化白金 2.5 g とを、無水エタノールに溶解し、パーシェーカー (Parr shaker) により、40 psi で水素化した。1 時間後、容器の内容物を濾過し、真空中で濃縮して、4-ピペリジニル酢酸エチル 27.79 g を得た。

【0112】b) この試料を、窒素下、塩化ベンジル 13.8 ml (0.12 モル) とともに、塩化メチレン 100 ml に溶解した。混合物を氷上で冷却しながら、トリエチルアミン 16.7 ml (0.12 ml) を滴下した。滴下終了時に、混合物を室温にし、一晩攪拌し、有機層を水で抽出した後、塩基で抽出し、飽和塩で抽出した。有機層を真空中で濃縮して油状物を得た。油状物から結晶を形成して、N-ベンジル-4-ピペリジニル酢酸エチル (式 XI: アルキル=エチル、Y'=メチレン) (56%) 14.61 g を得た。

【0113】c) この化合物 14.40 g (0.055 モル) を、窒素下、乾燥 THF 100 ml に溶解した。\*



【0116】e) この中間体 3.91 g (9.64 ミリモル) と、5M 酢酸アンモニウム 7 ml (35 ミリモル) と、炭素に担持させたパラジウムの触媒量とを、メタノール 50 ml に溶解し、1.5 時間還流した。混合物を濃縮し、メタノールで再結晶して、脱ベンジル化生成物 (式 IV: R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=水素、Y=エチレン、R<sub>4</sub>=2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) 1.63 g を得た。

【0117】f) この生成物 5.5 ミリモルと、2-クロロ-5-メチルピリミジン 6.7 ミリモルとを NMP/DIPEA 1:1 5 ml に溶解し、6 時間還流後、冷却し、一晩静置した。

【0118】反応混合物を、酢酸エチル 25 ml で 5 回抽出した。有機画分を集め、2N 水酸化ナトリウムで抽出後、水で 3 回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮して、式 I で表される生成物 (R<sub>1</sub>=5-メチル-2-ピリミジニル、R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=水素、Y=エチレン、R<sub>4</sub>=2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) を収率 46% で得た。

#### 【0119】実施例 14

式 I (R<sub>1</sub>=4-クロロ-5-メチル-2-ピリミジニル、R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=水素、R<sub>4</sub>=2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル、Y=エチレン) で表される化合物の製造。

【0120】実施例 13 と同様にして、NMP/DIPEA 1:1 混合物中の 2, 4-ジクロロ-5-メチル

22

\* 水素化リチウムアルミニウム 2.3 g (0.06 モル) をゆっくり添加し、混合物を、室温で 18 時間攪拌した。水/ジエチルエーテル混合物で反応を停止させた。混合物を水酸化ナトリウムで塩基性化し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で濃縮し油状物として、N-ベンジル-4-(2-ヒドロキシエチル)-ピペリジン (式 V: Y=エチレン) をかなりの量得た。

【0114】d) このアルコール 5.98 g (0.025 モル) を、0°C で塩化メチレン 125 ml に溶解した。窒素下で、下記の化合物: トリフェニルホスフィン、2-メチル-5-(4-ヒドロキシフェニル)-2H-テトラゾール及びジエチルアジドカルボキシレート (滴下) (追加の塩化メチレン 25 ml に溶解して) を各々 0.025 モル添加した。この添加後、混合物を真空中で濃縮し、エタノールで再結晶して、下式で表される中間体を得た。

【0115】

【化 32】

ピリミジン 700 ミリモルと、実施例 13 c の中間体 (式 IV: Y=エチレン、R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=水素、R<sub>4</sub>=2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) 700 ミリモルとを用いて、そして 16 時間還流してこの化合物を製造した。得られた生成物の収率は、76% であった。

#### 【0121】実施例 15

式 I (R<sub>1</sub>=5-メチル-2-ピリジニル、R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=水素、R<sub>4</sub>=2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル、Y=エチレン) で表される化合物の製造

【0122】実施例 13 e に記載した中間体 (式 IV: Y=エチレン、R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=水素、R<sub>4</sub>=2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) 1.57 g (5.1 ミリモル) と、5-メチル-2-プロモピリジン 4.3 g (25 ミリモル) とを、NMP/DIPEA 1:1 混合物 6 ml に溶解し、還流下 2 時間加熱した。冷却して、水 50 ml を添加した。生成物混合物を、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機画分を一緒にし、水で 3 回洗浄後、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮した。式 I で表される化合物 (R<sub>1</sub>=5-メチル-2-ピリジニル、R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=水素、R<sub>4</sub>=2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル、Y=エチレン) 4.9 g (57%) を得た。

#### 【0123】実施例 16

式 I (式中、R<sub>1</sub>=5-メチル-2-ピリジニル、R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=水素、R<sub>4</sub>=5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) で表される化合物の製造

23

【0124】4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジンと、2-ブロモ-5-メチルピリジンとを等モル量でジイソプロピルエチルアミン：N-メチルピロリジン(NMP)の1:1混合物に含有してなる混合物を、140°Cで4時間還流した。冷却して、水100mlを混合物に添加し、内容物を塩化メチレンで抽出後、水で2回洗浄し、塩で一回洗浄し、真空中で蒸発した。得られた油状物を、80%酢酸エチルと20%ヘキサンを用いて短いシリカゲルプラグを介して溶出させ、溶媒を真空中で蒸発させて、式II( $R_1 = 5\text{-メチル-2-ピリジル}$ ,  $Y = \text{エチレン}$ )で表される化合物を得た。

【0125】この化合物を、等モル量のトリフェニルホスフィン(TPP)及び4-シアノフェノールとともに、最少量のTHFに溶解した。等モル量のジエチルアジドカルボキシレート(DEAD)をTHFに溶解したものを、攪拌溶液を冷却しながら滴下した。添加の終了時に、溶液を室温にし、一晚攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで希釈し、引き続いて、水、10%水酸化ナトリウム及び飽和食塩(NaCl)で洗浄した。有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮した。得られた生成物をメタノールで再結晶して、式XII(式中、 $R_1 = 5\text{-メチル-2-ピリジル}$ ,  $R_2 = R_3 = \text{水素}$ ,  $Y = \text{エチレン}$ )で表される化合物を得た。

【0126】上記中間体を、等モル量のヒドロキシアミン塩酸塩、酢酸ナトリウム三水合物、エタノール25ml及び水5mlと混合し、2~8時間加熱還流した。生成物を真空中で濃縮した後、無水酢酸25mlを残留物に添加し、3時間還流した。10%水酸化ナトリウム400mlを氷に入れたものに生成物を注いで、反応を停止させた。残留物を塩化メチレンで抽出し、溶媒を蒸発させ、得られた生成物をメタノールで再結晶させて、式I(式中、 $R_1 = 5\text{-メチル-2-ピリジル}$ ,  $R_2 = R_3 = \text{水素}$ ,  $R_4 = 5\text{-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}$ ,  $Y = \text{エチレン}$ )で表される化合物を得た。

【0127】製造例3及び4で表される生成物は、実施例1~12の方法により、式IIで表される中間体のい

24

ずれとも反応して、式Iで表される化合物を形成できる。

【0128】生物学的性質

式Iで表される化合物の生物学的評価から、これらの化合物が抗ウイルス活性を有することが分かる。これらの化合物は、試験管内でウイルスの複製を抑制するのに有効であり、主に、エンテロウイルス、エコーウイルス及びコクサッキーウイルスをはじめとするピコルナウイルス、とりわけライノウイルスの多数の菌株に対して活性がある。ピコルナウイルスに対する本発明の化合物の試験管内試験により、ウイルスの複製が、約0.01~約5マイクログラム/マイクロリットルの範囲の最小発育阻止濃度(MIC)で抑制されたことが分かった。

【0129】MIC値を、標準ブラーク減少アッセイにより以下のようにして測定した。単一層のHeLa(オハイオ)細胞を、一定濃度のウイルスで感染させて、ウイルス対照(薬剤が存在しない)における単層当たり約80ブラークを得た。試験しようとする化合物を連続希釈して寒天培地オーバーレイに含ませ、場合によっては、吸着期間中も含ませた。MICを、未処理ウイルス対照に対して50%だけブラーク数を減少させた化合物の濃度として測定した。

【0130】標準試験法において、化合物を、15人のヒトラノウイルス(HRV)抗原型、即ち、HRV-2、-1A、-1B、-6、-14、-21、-22、-15、-25、-30、-50、-67、-89、-86及び-41のパネルに対して試験した。各ライノウイルス抗原型についてのMIC値を測定し、各化合物の効力を、試験抗原型のそれぞれ50%及び80%を抑制するのに必要とする化合物の濃度であるMIC<sub>50</sub>値及びMIC<sub>80</sub>値として測定した。

【0131】表3に、本発明の代表例の試験結果を示す。抗原型数(N)を、MIC<sub>50</sub>の数字の後の( )内に示す。

【0132】

【表3】

表 3

実施例	M I C <sub>50</sub>	M I C <sub>90</sub>	N =
1	49.93	99	2
2	1.85	2.6	2
3	82.524	99	6
4	83.117	99	6
5	50.75	99	2
6	50.1	99	2
7	1.14	2.9	3
8	46.2029	99	7
9	0.52	0.63	2
10	42.503	99	14
11	23.262	50.87	13
12	77.585	99	13
13	66.144	99	12
14	41.553	99	12
15	0.205	0.26	2

【0133】抗ウイルス組成物は、静脈内若しくは筋肉内注射による局所的又は非経口的投与や鼻腔内若しくは眼への適用のために薬学的に許容される水性媒体、有機媒体又は水性有機媒体の希薄溶液又は懸濁液を調製する

ことにより製剤化して使用するか、通常の経口投与用賦形剤を用いて錠剤、カプセル又は水性懸濁液として製剤化する。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>

A 6 1 K 31/505

C 0 7 D 401/04

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

2 1 1

7431-4C

2 3 9

7602-4C

2 4 1

7602-4C

413/04

2 1 1

7602-4C

413/14

2 1 1

7602-4C